

公開特許公報

優先権主張
出願日出願号
ハンガリー国 1973年7月12日 60-1241

特許公報

(2000円)

特許庁長官 著者英語

1. 発明の名称
2-イミノ-チアソリジン誘導体及びその酸付加塩の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

3. 発明者

住所 ハンガリー国, 1114 ブダペスト, ヴィラニイ ハー, 53

氏名 ラジス トルディ (外 6 名)

4. 特許出願人

住所 ハンガリー国, ブダペスト X., ケレスメトロリイ ハー, 30

氏名 (名称) エギト, オガギスゼル・ヴェギエスゼティ ジヤール

代表者 ハドルフ ソオーズ

国籍 ハンガリー國

5. 代理人

住所 東京都港区芝平町13番地 静光虎ノ門ビル

電話 504-0721

氏名 弁理士 (6579) - 青木 朗 (士)

(外 2 名)

方式 ②



⑪特開昭 50-37775

⑬公開日 昭 50. (1975) 4. 8

⑫特願昭 49-77475

⑭出願日 昭 49. (1974) 7. 8

審査請求 未請求 (全 7 頁)

庁内整理番号 7043 44

6762 44

7043 44

⑬日本分類

16 E351

30 B0

30 B4

⑭Int.Cl²

C07D223/08H

B61K 31/41

明細書

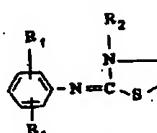
1. 発明の名称

2-イミノ-チアソリジン誘導体及びその酸

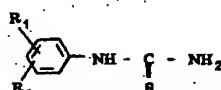
付加塩の製法

2. 特許請求の範囲

下記一般式(I) :

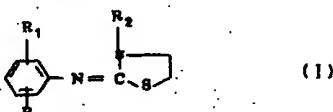


(I)

式中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ直鎖又は
分枝 C₁-4 アルキル基を表わす。を有する 2-イミノ-チアソリジン誘導体、及び
その酸付加塩の製法であつて、下記一般式(II) :式中、R₂ は直鎖又は分枝 C₁-4 アルキ
ル基、Y はヘロゲンを表わす。の化合物を、100°C と 200°C の間の温度で、
下記一般式(III) :式中、R₁ は直鎖又は分枝 C₁-4 アルキル
基を表わす。の化合物と反応させ、このようにして形成した上
記一般式(I)の化合物を反応混合物から分離し、ま
た所要により、前記化合物を非導性の酸と反応す
ることによりその酸付加塩に変えることを特徴と
する製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記の一般式(I) :



(I)

式中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ直鎖又は分枝
C₁-4 アルキル基を表わす。を有する 2-イミノ-チアソリジン誘導体、及び
その酸付加塩の新規な調製方法に関するものであ

る。

上記一般式 (1) に対応するいくつかの化合物は公知である。例えば、

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンはマダヤル・ケミアイ・フォリヨイラー (Magyar Kémiat Polcigat) 78, 585 (1972) に開示されている。2-(2-トリルイミノ)-8-チトラ-ブチル-チアゾリジン及びその同連構造化合物はドイツ特許出願第2017969号に開示されている;

この刊行物によるとこれらの化合物は抗外部寄生体活性を有している。

本発明者等は一般式 (1) をもつ化合物が排尿促進活性及び催眠活性を有することをはからずも見出した。これらの化合物のうち、2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは傑出した活性をもつている。投与量が少い場合には、この化合物は排尿促進活性を発揮し、他方服用量が多い場合には穏やかな催眠効果を発揮する。

この化合物の排尿促進活性を、修正リブシップ法 (C. M. Kagawa 及び J. Kalm: Arch. Int. Pharmacodyn., 187, 241/1968.) にしたがつて酵素を用いて試験した。この試験によると、この化合物の比較的少ない経口投与すでに服用量によつて尿分泌を増大させ、さらに投与量が増えると塩分排泄効果をもつ。この化合物の最小有効投与量は、経口的に投与する場合には、2 mg/kgである。その活性度はクロルチアジド (2-クロロ-1,2,6-ベンゾチアゾリン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド) やヒドロクロルチアジド (2-クロロ-8,6-ジヒドロ-1,2,6-ベンゾチアゾリン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド) と同じ強さである。しかし2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの作用機構は上記した公知の治療薬のそれとは完全に相違する。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの排尿促進活性に関するデータを、尿の Na^+ 、 K^+ 、及び Cl^- イオン含有量

とそれから計算した比率をもつて、第1表に示す。

以下余白

第1表

試験化 合 物	投与量 mg/kg 経 口	排尿量 ml/ kg/6時間	尿のイオン含有量			$\text{Cl}^-/\text{Na}^+ + \text{K}^+$	Na^+/K^+
			$\text{Na}^+/\text{umol}/$ kg/5h	$\text{K}^+/\text{umol}/$ kg/5h	$\text{Cl}^-/\text{umol}/$ kg/5h		
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	0.6 2.0 6.0 18.0 54.0	5.86 9.74 18.95 81.26 263.5	0.84 1.01 1.25 1.81 2.08	0.87 0.48 0.56 0.67 0.71	0.70 1.85 1.88 2.47 2.66	0.98 0.91 1.08 1.08 0.87	0.93 8.10 2.88 2.70 2.85
クロルチアジド	1.1 8.8 10.0 80.0 90.0	18.14 14.91 17.81 17.79 20.89	1.48 2.40 2.77 2.18 2.94	0.66 0.74 1.08 1.28 1.29	2.82 2.41 2.80 4.66 5.08	1.81 1.09 0.99 1.07 0.87	2.24 2.24 2.56 2.56 2.05
ヒドロクロルチアジド	0.87 1.1 8.8 10.0 80.0	5.86 7.18 9.88 10.57 11.79	1.60 2.04 2.28 2.49 2.92	0.78 0.90 0.92 0.98 0.90	2.90 2.80 4.08 4.11 4.50	1.85 1.00 1.36 1.18 1.77	2.23 2.27 2.48 2.54 2.02

投与量が高い場合(150mg/kg、経口)には、
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-
-メチル-チアゾリジンは鎮眠活性を発揮する。
この化合物の鎮眠活性に関するデータを第8表及
び第8図に示す。

第8表

化 合 物	効果の持続期間 (時間)	鎮静催眠ED50 mg/kg、経 口
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	0.5 1.0 2.0 8.0 5.0	150.0 150.0 800.0 800.0 825.0
ノキシロン (グルタルイミド)	5.0	640.0

第8図

ネズミに及ぼすヘキソバールビタール麻酔の相乗作用

投与量mg/kg	投与方法	鎮 眠 時 間 の 増 加 率
1.00	1.p.	6.5倍
2.00	1.p.	6.5倍
3.00	1.p.	13.0倍
2.00	p.o.	4.0倍
8.00	p.o.	1.00倍
5.00	p.o.	1.20倍

■ 50mg/kg(1.7)のヘキソバール
ビタールソーダで処理した豚動物
の平均睡眠時間は7.5分となる。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは80mg/kgの経口投与量ではネズミ又はその他の動物に深い昏睡を惹起させない。外部刺激により動物を比較的容易に目覚めさせることができる。

昏睡は脳中の活性剤の濃度に依存しそして脳中に測定されるその最大濃度が約50%に減少した後動物が目を覚ますということが、アイソトープラベリングによつて見出された。

経口投与により、この化合物は鎮静催眠効果を示す。ネズミに及ぼすそのED50値は150mg/kgにあたる。1.0, 3.0又は4.0mg/kgの投与量では、その化合物はヘキソバールビタールの麻酔活性を大量に増大させ、24時間以内に生体からほとんど完全に排泄される。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンで処理したネズミ及びネコの脳電図はゆつくりしたデルタアクティビティ

イ、即ち生理的睡眠の特徴を示しており、バルビツール酸塩によつて惹起される脳電図変化と容易に鑑別できる。

したがつて、2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは第1に利尿剤として治療に使用することができるが、異なる原因の睡眠不調の治療に対しても効果的に用いることができる。この両方の目的のためこの化合物を、10ないし100mgの活性剤を含有する錠剤の形で好んで服用することができる。治療の長さは治療すべき病気によつて相違するが、一般に1ないし2ヶ月に及ぶ。

一般式(I)を有する2つの他の化合物、即ち2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン及び2-(2,6-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの排尿促進効果に関するデータを第6表に示す。これらの化合物の排尿促進活性はC.M.Kagawa及びJ.Keimによつて修正された(Arch.Int. Pharmacodyn. 187, 361-269/1962)リブシック

法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 70, 97-110/1968)によつて試験した。このデータはこれらの化合物もまた好ましい排尿促進活性を有していることを示している。

試験化合物	投与量 mg/kg 経 口	排泄した尿量 ml/kg/h	T-C	T-HCT
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	2.5	26.28	17.57	1.48
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	8.5 100	8.58 8.58	0.26 5.60	0.40 1.05
2-クロロ-1,2,6-ベンゾチアゾリジン-7 -スルホニル-1,1-ジオキド	1.0 8.0	17.81 17.79	8.10 8.59	8.10 8.17

T = 試験した化合物

C = 対照錠剤

HCT = 2mg/kgの経口投与で服用したヒドロクロルチアゾド(1.0g)

一般式(I)をもつ公知の代表的な化合物はドイツ特許明細 第2017696にしたがつて次のようにして調整される:

(a) 適当なチオ尿素を強酸の存在で環化させる；又は

(b) 適当なチオ尿素を1,8-ジヘロエタンと反応させる；又は

(c) 適当なアリールアミンを8-チオノ-チアソリジン又は8-イミノ-チアソリジンと反応させる；又は

(d) 適当な8-アリールアミノ-4²-チアソリジンを反応性エスチル防導体、例えばアルコールのヘロゲン化物又は硫酸塩、とN-アルキル化する。

しかしながらこれらの方はいくつかの観点から不利でありかつ満足度がない。例えば、出発物質として使用されるイソチオシアニン塩基及びチオホスゲンは非常に有毒で、調査するのが困難である。またこれら公知のいずれの方法によつても、得られる最終生成物の収率が低い。

さらに実験によつて証明されるように、製法(b)及び(d)は所望する一般式(I)の化合物を少しも生成しない〔例えば、製法(d)に対してはナトランヘロゲン化物を用いた場合〕。

をもつ化合物と反応し、一般式(I)に対応する目的化合物を与えるという認識に基づいている。

この認識はドイツ特許明細書第1178675号を考慮すると非常に驚くべきことである。そして該特許明細書によると1-フェニル-チオ尿素と8-ヘロブロビルアミン塩との反応は相当する8-フェニル-アミノ-6H-5,6-ジヒドロ-1,8-チアソリジンを形成させる（しかしながら、明細書には収量は与えられていない）。

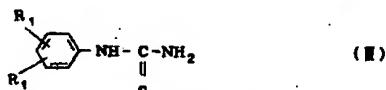
即ち、本発明にしたがつて使用される一般式(I)の第8エチルアミンの塩基度は可成り相違するので、構造においても環寸法においてもチアソリジンとは相違する一般式(I)のチアソリジンが形式的に類似の反応で形成されうるということは考えられない。即ち、アミンの塩基度はこの反応の最終段階で決定的な役割をもち、ここでヘロゲン化アンモニウムは最初の段階で形成したアミノアルキル-イソチオニアム塩から脱去される。

文献から、高塩基度の一般式(I)の第8アミンから形成したイソチオニアム塩は少ししか解離し

ン・レターズ (Tetrahedron Letters) № 8 , 181-185 / 1970 及びハンガリー特許明細書第158848号、製法(d)に対してはマダヤール・ケミアイ・フォリヨイラー (Magyar Kemial Polcikrat) 78, 585 / 1978 を参照)。

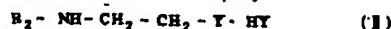
本発明は一般式(I)をもつ化合物の新規な製法を提供することにある。そして本発明によつて、上記した欠点を除き、また目的とする生成物を、容易に入手しうる出発物質から簡単な方法でかつ良好な収率で得ることができる。

本発明は、一般式(II)をもつチオ尿素：



式中、R₁は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基を表わす。

が、加熱下で、一般式(II)：



式中、B₂は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基、Yはヘロゲンを表わす。

なく、したがつて環化を受けないことがむしろ予測される。これと比較して、本発明者等の経験によると一般式(I)の化合物は相当するN-アルキルアミノ-エチルクロライド塩から優れた収率で形成される。

したがつて、本発明は、一般式(II)の化合物—ここでB₂は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基、Yはヘロゲンを表わす—を、一般式(III)の化合物—ここでB₁は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基を表わす—と、100℃と200℃の間の温度で反応させる段階、及びこのようにして形成された一般式(I)の化合物—ここでB₁及びB₂はそれぞれ直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基を表わす—を反応混合物から分離する段階を含んで構成される、一般式(I)の化合物及びその環付加塩の新規な製法に関する。

本発明の特徴をいい方法によると、一般式(II)のチオ尿素を、一般式(I)の第8アミノエチルヘロゲン化物塩の存在で、100ないし200℃の温度に加熱する。80ないし800分の加熱後、反応混合物を冷却し、希塩酸に溶解する。この溶液

を水酸化アンモニウムでアルカリ性とし、分離したチアソリジン塩基を単離する。得られた化合物は再結晶によって、必要な場合、非毒性の酸、例えば塩酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸等で形成せしめたその酸付加塩へ変換することによって精製することができる。

溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサンノールの溶媒の存在で反応物質を加熱し、次いで使用した溶媒を除去することによっても処理することができる。粗チアソリジン塩基はまた分別蒸留によつても精製することができる。

出発物質として使用される一般式(I)の化合物は公知の方法によつて得ることができる〔たとえば R. C. Elderfield のヘテロサイクリック・コンパウンズ (Heterocyclic Compounds) 第 6 卷、第 685 頁、発行所ジエイ・ウイラー・アンド・サンズ (ニューヨーク)、1957 年版〕。一般式(I)の出発物質も同様に公知の方法によつて得ることができる (C.A. 69, 51594/1968)。

本発明に係る方法の主な利点は次の通りである：

薄な水メタノール溶液から再結晶すると、該物質は 57 ~ 59 °C で溶融する。

この方法で得られたチアソリジン塩基 8.0 g をベンゼン 80 mL に溶解し、その後、塩酸のイソアロノール溶液を冷却しながら滴加し、19.8 g (9.5%) の 2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアソリジン塩基塩を分離した；融点 258 ~ 255 °C。

〔方法 B〕

1-(2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 82.5 g と 8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.2 g をナトリウムと、この混合物をフラスコ中へ入れ、800 °C で 80 分間加熱した。この混合物を冷却し、85 塩酸に溶解し、加熱下で尿素で脱色し、沪過し、そして沪過液を冷却して水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。アルカリ混合物を一晩放置した。その後、固形物を分別しそして水で洗浄した。前記の化合物 2.0 g (7.8%) が得られた；融点 55 ~ 57 °C。希

- (1) 容易に入手しうる出発物質を使用する。
- (2) 鮮免性又は有毒な材料を使用しない。
- (3) 目的生成物を単純な方法により収率よく得るとができる。

本発明をさらに次の非公報的な実験例によつて説明する。

実験例 1.

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8

-メチル-チアソリジン

〔方法 A〕

1-(2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 82.5 g を、8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.2 g とナトリウムと、この混合物をフラスコ中へ入れ、800 °C で 80 分間加熱した。この混合物を冷却し、85 塩酸に溶解し、加熱下で尿素で脱色し、沪過し、そして沪過液を冷却して水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。アルカリ混合物を一晩放置した。その後、固形物を分別しそして水で洗浄した。前記の化合物 2.0 g (7.8%) が得られた；融点 55 ~ 57 °C。希

ドロクロリド 16.2 g をシクロヘキサンノール 150 mL に溶解し、この溶液を 2 時間還流した。溶媒を真空蒸発し、残渣を水に溶解した。この水溶液を加熱下で尿素で脱色し、沪過し、そして沪過液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。シロップ状物質を分離し、それを放置して固化化した。固形物をクロロホルムに溶解し、この溶液を乾燥ソーダで乾燥し、溶媒を真空蒸発し、そして残渣を真空蒸留した。前記の化合物が 19.0 g (70.8%) 得られた；融点 170 ~ 178 °C / 1.2 mmHg、融点 59 ~ 60 °C。

実験例 1 の方法 A ないし C で述べたように処理して、第 5 表に掲げた化合物が得られた。

以下余白

〔方法 C〕

1-(2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素

実験番号	化 合 物	物理的特性
3	8-(2,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	沸点: 142°C/0.2mmHg 融点: 221-228°C
	8-(2,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンヒドロクロリド	
8	8-(2,6-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	沸点: 168-169°C/0.4mmHg 融点: 289-290°C
	8-(2,6-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンヒドロクロリド	
4	8-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジン	融点: 29-31°C 沸点: 168-169°C/1mmHg
5	8-(2,6-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジン	沸点: 147°C/0.85mmHg
	8-(2,6-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 188-189°C
6	8-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-ブチル-チアゾリジン	融点: 88-89°C 沸点: 176-180°C/BmHg

特開昭50-37775 図

本発明の好ましい実施形態は次の通りである:
反応を浴槽中、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサンノール中で行うことを特徴とする特許請求の範囲に記載した方法。

特許出版人

エゼト・ギオギスセルゲテックスセラ
グヤール

特許出版代理人

弁理士 青木 昭
弁理士 西館 和之
弁理士 山口 昭之

6. 既掲書類の目録

(1) 願書・圖本 1通
(2) 明細書 1通
(3) 要旨 1通 / 行動助
(4) 契約状及び訳文 各1通
(5) 優先権証明書及び訳文 各1通

代理人

住所 東京都港区芝平町13番地静光虎ノ門ビル
電話 504-0721
氏名 弁理士(7210) 西館 和之
住所 同所
氏名 弁理士(7107) 山口 昭之

7. 前記以外の発明者または代理人

(1) 発明者

住所 ハンガリー國, 1115 ブダペスト, スザカシスフ
アルペド ユー., 60/エ
氏名 カタリン・ズィラギ
住所 ハンガリー國, 1022 ブダペスト, トビス ユー.,
32/ビ
氏名 ジュセフ・レイター
住所 ハンガリー國, 1091 ブダペスト, ウロイ ユー., 43
氏名 イストヴァン・トル
住所 ハンガリー國, 1113 ブダペスト, バルトク ベタ
ユー., 90
氏名 ジュゼフ・ボルシ
住所 ハンガリー國, 1067 ブダペスト, ルグス ラスメロ
ユー., 43
氏名 ジュゼフ・スゼクリー
住所 ハンガリー國, 1116 ブダペスト, スザベトダグ ユー., 65
氏名 イング・スザフラー

手続補正書(自発)

昭和49年8月16日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 事件の表示

昭和49年特許願 第77475号

2. 発明の名称

2-イミノーテアゾリジン誘導体及び
その酸付加塩の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

乙字制限
乙字制限氏名 エギト ギガギスセルヴュギエスセティ グヤール
(名称)

5. 補正の対象

明細の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

明細書第6頁第1表の「尿のイオン含有量」
の欄を次のように訂正します。

補正前	補正後
Na/ μ mol/ /kg/5h	Na/ μ mol/ /kg/5h
K/ μ mol/ /kg/5h	K/ μ mol/ /kg/5h
Cl/ μ mol/ /kg/5h	Cl/ μ mol/ /kg/5h

4. 代理人

住所 東京都港区芝琴平町13番地
静光虎ノ門ビル 電話(504)0721

氏名 弁理士(6579)青木 朗

(外2面)